

Előrehaladott nem kissejtes tüdőrák konzervatív kezelése – Esetismertetés és az irodalom áttekintése

Gaal Viola¹, Todea Daniela¹, Petrescu Magda²

¹Ion Chiricuță Onkológiai Intézet – Kolozsvár, ²Kolozs Megyei Kórház Kórbonctan Osztálya

Tratamentul conservativ al carcinomului bronhopulmonar fără celule mici, în stadiu avansat. Prezentare de caz și referiri bibliografice

Scopul lucrării este prezentarea unui caz de adenocarcinom bronhopulmonar cu supraviețuire de aproape 10 ani, precum și analizarea factorilor prognostici și predictivi prin date din literatura de specialitate. În momentul luării în evidență în mai 1999 pacientul prezentat a avut 59 de ani cu indice de performanță ECOG1, prezentând o tumoră de tip adenocarcinom situată la nivelul bronșiei lobare superioare drepte, segment B3, T3 N2 M0 st. IIIA. Tratamentul de prima linie cu 3 cicluri de Gemzar + Cisplatin, urmat de radioterapie definitivă cu remisie completă confirmată histologic. Reșută: 2009, după interval liber de boală de 9 ani și 8 luni, confirmat histologic. Tratament de linia 2-a cu Premetrexed cu evoluție și deces. Concluzii: Chemoradioterapia aduce beneficii în tratamentul cazurilor avansate de cancer pulmonar fără celule mici. Factorii prognostici și predictivi histologic și moleculari pot fi utili și rentabili în tratamentul actual al bolii.

Cuvinte cheie: cancer pulmonar fără celule mici, chimioradioterapie, factori predictivi histologici, factori predictivi moleculari.

Conservative Treatment in Advanced Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. Case Presentation and Literary Updates

The aim of study is to present our patient's data with NSCLC (adenocarcinoma) who had an almost ten years survival. We have analysed the histological and molecular prognostic and predictive factors. The 59 years old male patient (height = 175 cm, weight = 73 kg), performance status ECOG1 was diagnosed with adenocarcinoma of right upper bronchus segment 3, T3N2M0 stage IIIA. First line treatment was Gemcitabine+Cisplatin, followed by histological complete remission and by radiotherapy. After 9 years and 8 months the patient presented recurrent disease. He was treated unsuccessfully with 3 cycles of Premetrexed. Conclusions: the combination of radiochemotherapy is successful in the treatment of advanced stage NSCLC. The histological and molecular predictive and prognostic factors are useful in selecting the treatment.

Keywords: NSCLC, radiochemotherapy, histological predictive factors, molecular predictive factors

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (1): 17-20

www.orvtudert.ro

A tüdőrák világszerte elterjedt, évente 1,5 millió ember halálát okozza. A két alapvető szövettani típus közül számbelileg jelentősebb a nem kissejtes tüdőrák (non-small-cell lung cancer = NSCLC), mely az esetek 87%-át teszi ki, a többi 13%-ot kitevő kissejtes típussal szemben. Az NSCLC további 3 altípusra oszlik: adenokarcinóma vagy mirigyhámrák (35-40%), epidermoid karcinóma vagy laphámrák (25-30%) és a nem differenciált, nagysejtes karcinóma (10-15%). Az NSCLC kezelése kezdeti I–II. stádiumban sebészi, melyet kemoterápiával egészíthetünk ki, míg a lokálisan előrehaladott, inoperábilis esetek kemo-radioterápiában részesülnek, míg az áttétes stádiumban a beteg általános állapotától függően különböző palliatív terápiákat alkalmazhatunk [1, 3].

A terápiás paletta egyre bővül, a klasszikus citosztatikumokhoz biológiai termékek is csatlakoznak, lehetővé vált a differenciált kezelés a szövettani típusok és molekuláris sajátosságok alapján [6, 8].

Esetismertetés

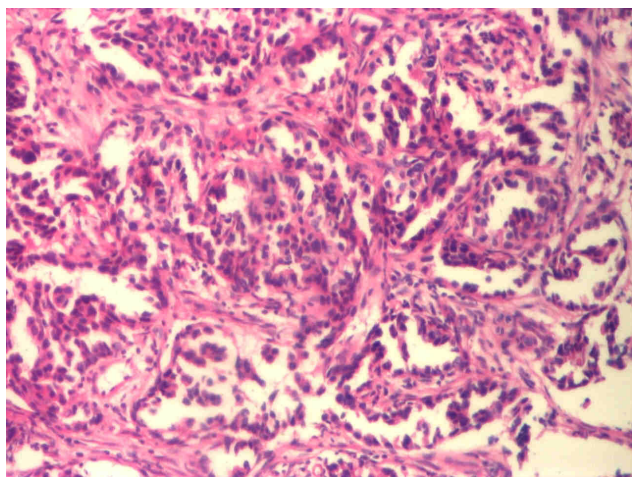
Az 59 éves férfi beteg 1999. május 19-én jelentkezett jobb felsőlebenyben elhelyezkedő tüdőtumorral T3N2M0, IIIA stádiumban, melyet szövettanilag adenokarcinómának vélelmeztek (1. ábra). A beteg tünetei: köhögés, mellkasi fájdalom, fogyás (8 kg). Általános állapot: ECOG = 1, magasság = 175 cm, testsúly = 73 kg. A fizikális jelek közül említjük a tüdő felett diffúzan hallható ritka szörcs-zörejekeket. A fibrobronchoszkópia burjánzó daganatot talál a jobb felső lebeny B 3 szegmentumában, mely a jobb primer bronchust kívülről részben komprimálja a trachea elágazástól 0,5 cm-re.

A komputertomográfia-lelet szerint a jobb felsőlebenyben tüdődaganat, a jobb hilusban és a mediasztinumban 1,5 cm-nél kisebb nyirokcsomók találhatók, ez megfelel a IIIA stádiumnak (T3N2M0). Szövettani lelet: adenokarcinóma (1. ábra).

A laboratóriumi leletek közül megemlíthetjük az emelkedett vörösvértest-süllyedést (71 mm/h), a magasabb LDH-szintet (669 U/l; N = 313-618). HB = 13,9 g/dl, FFVsejt = 16900/mm³, Granulocita = 13700/mm³, Trombocita = 341000/mm³, máj- és vesepróbák normálisak, csontszcintigráfia negatív.

A beteg kezelését 3 ciklus kemoterápiával kezdtük

Dr. Gaal Viola
400184 Kolozsvár – Cluj-Napoca
Str. Nicolae Cristea nr. 3.
e-mail: gaalviola@yahoo.com



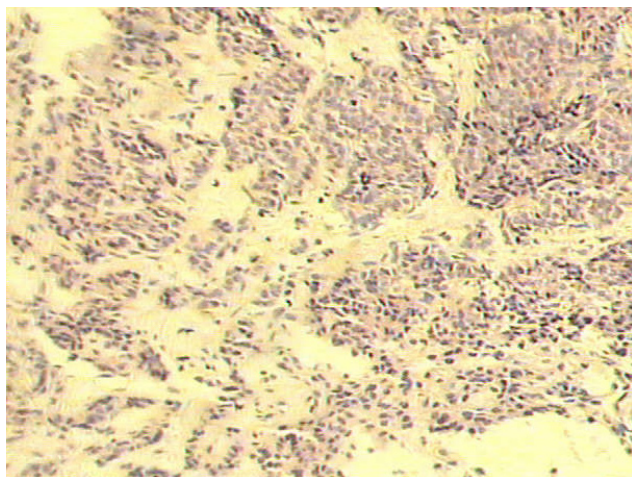
1. ábra. A tüdődaganat szövettani képe (adenokarcinóma)



3. ábra. A jobb hilushoz kapcsolódó karéjos szélű homogén árnyék

(1999.06.03; 1999.07.05; 1999.08.18). A kemoterápia összetétele: Gemcitabin 1000 mg/m^2 infúzióban a kezelés 1., 8. és 15. napján, amelyhez Ciszplatint adagoltunk a kezelés első napján 100 mg/m^2 dózisban, 180 perces infúzióban, hidrálassal és antiemetikumokkal. A harmadik ciklus kemoterápia után ellenőrző bronchoszkópia volt 1999. szeptember 2-án, amely nem észlelt daganatot az érintett bronchusban. Ezt követően a beteget sugárterápiában részesítettük (1999.09.06 - 1999.11.10.) a jobb felső bronchusra és a mediasztinumba 40 Gy -t irányítva, továbbá a jobb szupraklavikuláris régióra újabb 40 Gy -t adagolva.

Az utánkövetés során a beteg teljes remisszióban maradt 2009 februárjáig. Az ekkor megismételt komputertomográfia recidívát igazolt: a jobb felső lebeny csúcsi részén összefüggő árnyék. A mediasztinumban adenopátiák ($> 1 \text{ cm}$). A jobb tüdő csúcsi részén többszörös, szabálytalan infiltratív kondenzációk. A jobb szinusz-



2. ábra. A recidíva szövettani képe (adenocarcinoma)

ban betekozódott gyülemény. A jobb mellékvesén $2,4 \text{ cm}$ -es cisztikus daganat. Máj, vese ép. Csontszcintigráfia: metasztázis a bal VII-es bordán és a bal csípőcsonton. A bronchoszkópia recidívát igazolt. A szövettani lelet pedig adenokarcinómát talált (2. ábra). A szövettan hematoxilin-eozin festéssel a következő leletet adja: a bronchus hám több helyt daganatos burjánzó szövettel helyettesítve, melyet nagyméretű sejtek alkotnak mikropapilláris elhelyezkedéssel, cito-nukleáris atípiákkal. A szövettani kép adenocarcinomának felel meg.

Másodvonaltbeli kezelésként a beteg Premetrexed-kezelésben részesült. A Premetrexed-monoterápiát 500 mg/m^2 dózisban, három 21 napos ciklusban (2009. 02.04; 2009.03.04; 2009.04.02) adagoltuk. A kezelést biszfoszfonáttal, antibiotikumokkal és fájdalomcsillapítóval egészítettük ki. A beteg a kezelést nehezen bírta, folyamatosan fogyott, 7 kg -ot két hónap alatt. Tünetei romlottak. A röntgenfelvétel a jobb hilushoz kapcsolódó karéjos szélű homogén árnyékot mutatott (3. ábra). A kemoterápiát megszüntettük a betegség progressziója miatt, és szimptomatikus kezelést adtunk. A beteg 2009. július 20-án exitált.

Megbeszélés

A bemutatott esetünket partikulárisnak véljük az átlagosnál jóval hosszabb túlélést tekintve, mivel a primér kezelés után klinikailag igazolt teljes remisszió és csaknem tíz évre menő betegségmentes intervallum következett. Az NSCLC előrehaladott eseteiben a palliatív kemoradioterápia, újabban a monoklonális antitestek alkalmazása a túlélés mérhető javulását eredményezik, ám a hosszú, tíz évre menő életmegg hosszabbodás ritka. Először

az 1980-as években sikerült ebben a betegcsoportban az 5 éves túlélési rátát 3%-ról 10%-ra növelni, ha a kezelés nem csupán besugárzással, hanem azt megelőzően 2 ciklus kemoterápiával történt [3]. Az egyidejű kemo-radioterápia, mely a ciszplatin sugárérzékenyítő hatását is gyümölcsözőteti, további 5%-os javulást hozott a túlélési rátában a szekvenciális kezeléshez viszonyítva, bár a mellékhatások is sokkal súlyosabbak voltak [5]. A jó általános állapotú betegek átlagos túlélése ilyen kezeléssel elérheti a 15 hónapot [3,7], a sikeres kemo-radioterápiát követő műtéti beavatkozás a várakozásokkal ellentétben nem hozott javulást a túlélésben, akár teljes tumorrezekció esetén sem, összehasonlítva a konzervatíván kezelt csoporttal [9].

A kemoterápia előnyös hatását a túlélésre egy 16 vizsgálatot összefogó metaanalízis igazolta 2008-ban [7]. Az első vonalban platina-készítmény (ciszplatin, carboplatin) kombinálása harmadik generációs szerrel (gemcitabin, paclitaxel, vinorelbin), másodvonalban a docetaxel vagy premetrexed monoterápia a standard kezelési mód. Az NSCLC hármaskombinációjú kemoterápiája nem hozott javulást a paraméterekben, csak a toxikus mellékhatásokat súlyosbította [5, 7]. Az inoperábilis NSCLC primér radiokemoterápiáját követően próbálkozások voltak fenntartó, konszolidációs kemoterápiával is, docetaxellel, de a túlélés nem javult, a toxikus mellékhatások ellenben súlyosak voltak [3].

A szövettani típus mint prognosztikai és prediktív tényező meghatározó jelentőségű mind az első vonalbeli, mind a másodvonalbeli kezelésnél, valamint a monoklonális antitestek és tirozinkináz inhibitorok eredményességét, mellékhatásait tekintve. Az NSCLC három fő szövettani alcsoportja embriológiai eredetüket, preferált lokalizációjukat, gyógyszerérzékenységüket tekintve is különböznek egymástól. A szövettani sajátosságokra egy példa az antifolát-típusú Premetrexed hatásossága a non-epidermális típusú NSCLC-ben. Más példa az VEGF-ellenes antitest, az antiangiogenetikus Bevacizumab (Avastin), melyet epidermoid típusú tüdőrákban nem adhatunk, mert fokozhatja a súlyos vérzések veszélyét [9].

Maga az adenokarcinóma is több altípusra oszlik, mint a papilláris, acináris, vegyes és a bronchioloalveoláris típus, ez utóbbi a progressziót tekintve aránylag indolens, a túlélés lényegesen hosszabb [7, 8]. A szövettan prediktív értékét egy 2007-ben közzétett kilenc vizsgálatot és 2968 beteg adatait feldolgozó metaanalízis igazolta, amely összehasonlította az I. vonalbeli ciszplatin vagy carboplatint tartalmazó kombinációt, és megállapította, hogy a ciszplatin-kezelés némileg előnyösebb a carboplatinnal szemben a nem laphámrákos típusban [6, 8].

A tumorsejtek biológiai sajátosságai szolgálnak magyarázatul egyes daganatok kemoszenzitivitására. Fouret és munkatársai 2009-ben közzétett vizsgálata igazolta a ciszplatin-kezelés utáni hosszas túlélés molekuláris alapjait. A vizsgálatban immunhisztokémiai módszerrel ellenőrizték a vizsgálatban elemzett 673 NSCLC-tüdőtumort az MSH2 fehérje expressziója szempontjából. Az MSH2 fehérje neve: humán MUTS homológ 2, szerepe a sejt-magban pedig a ciszplatin okozta dezoxiribonukleinsav (DNS)-károsodások kijavítása. A felmért 673 tumorból 257 (38%) MSH2 pozitív volt, 416 (62%) pedig MSH2 negatív. Az adjuváns ciszplatin-kezelést követően a túlélés hosszabb volt az MSH2 negatív esetekben (halálozási valószínűség = 0,76; konfidencia intervallum: 0,59-0,97; $p = 0,03$), míg a MSH2 pozitív esetekben a túlélés rövidebb volt (halálozási valószínűség = 1,12; konfidencia intervallum: 0,81-1,55; $p = 0,48$). Egy másik fehérje az ERCC1 (excision repair cross complementing group 1), melynek szerepe a DNS-hibák kivágása és helyettesítése, jelentősége hasonló az MSH2-éhez, amennyiben e két fehérje hiánya a ciszplatin-kezelés utáni hosszas túlélés előre jelzője lehet. Az ERCC1 expressziója magas az epidermoid típusú NSCLC-ben [2, 8].

Egy másik fehérje az RRM1 (ribonukleotid reductase subunit M1) a gemcitabin + platina terápia hatástalanságát jelzi előre, sajnos szövettani összefüggést nem találtak [8].

Feltételezhetően bemutatott esetünkben az MSH2 és ERCC1 valamint az RRM1 negatív lehetett, de a hosszas túlélés a beteg jó biológiai adottságain kívül a compliance-nak és a kombinált radio-kemoterápia jó időzítésének is köszönhető, mely szövettanilag igazolt teljes remissziót eredményezett a primér kezelés után.

Következtetés

Az előrehaladott NSCLC kezelésében a legjobb eredményeket a kemo-radioterápia kombinált használatával lehet elérni. A szövettani és molekuláris prediktív tényezők feltárásával további előrelépésre számíthatunk a kezelésben.

Irodalom

1. Cullen M. – *Second-Line Treatment Options of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status*. Seminars in Oncology, 2006, 33, 1, S3-S8.
2. Fouret P., Planchard D., Mendiboure I. et al. – *MSH2 and Adjuvant Cisplatin – Based Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer*. 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings, CRA 7502, 806s.

3. Hanna N., Neubauer M., Yiannoutsos C. et al. – *Phase III Study of Cisplatin, Etoposide and Concurrent Chest Radiation with or without Consolidation Docetaxel in Patients with Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer*. Journal of Clin Onc, 2008, 26, 35, 5755-5760.
4. Hirsch F., Spreafico A., Novella S. et al. – *The Prognostic and Predictive Role of Histology in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. Journal of Thor Onc 2008, 3, 1, 1468-1481.
5. Marinis F., Pereira I., Fossella F. – *Lung Cancer Symptom Scale Outcomes in Relation to Standard Efficacy Measures*. Journal of Thor Onc 2008, 3, 1, 30-36.
6. Miller V., Bivonati I. – *Clinical and Molecular Biomarkers in Non-Small-Cell Lung Cancer*. <http://www.medscape.com/viewarticle/582340>.
7. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group – *Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improved Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*. Journal of Clin Onc 2008, 26, 28, 4617-4625.
8. Scagliotti G. V., Ceppi P., Novella S. – *Chemotherapy Treatment Decisions in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Based on Histology*. American Society of Clin.Onc. Educational Book 45th Annual Meeting Spring 2009, 431-435.
9. Thomas M., Rube C., Hoffknecht P. – *Effect of Preoperative Chemoradiation in Addition to Preoperative Chemotherapy. A Randomised Trial in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer*. The Lancet Oncology, 2008, 9 (7), 636-648.